

## Información Importante

La Universidad de La Sabana informa que el(los) autor(es) ha(n) autorizado a usuarios internos y externos de la institución a consultar el contenido de este documento a través del Catálogo en línea de la Biblioteca y el Repositorio Institucional en la página Web de la Biblioteca, así como en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad de La Sabana.

Se permite la consulta a los usuarios interesados en el contenido de este documento, para todos los usos que tengan finalidad académica, nunca para usos comerciales, siempre y cuando mediante la correspondiente cita bibliográfica se le dé crédito al trabajo de grado y a su autor.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, La Universidad de La Sabana informa que los derechos sobre los documentos son propiedad de los autores y tienen sobre su obra, entre otros, los derechos morales a que hacen referencia los mencionados artículos.

**BIBLIOTECA OCTAVIO ARIZMENDI POSADA**  
UNIVERSIDAD DE LA SABANA  
Chía - Cundinamarca

# **Función tiroidea e hipoventilación alveolar en pacientes con EPOC Informe parcial**

## **AUTOR:**

**Dr. Camilo A Rodríguez C  
Medicina Interna Universidad de la Sabana**

## **TUTORES TEMÁTICOS**

**Dr. Carlos A. Torres D.  
Dr. Carlos E. Aguirre F.  
Fundación Neumológica Colombiana**

## **TUTORES METODOLÓGICOS**

**Dr. Carlos Granados  
Universidad de la Sabana  
Dr. Mauricio González  
Fundación Neumológica Colombiana**

## INTRODUCCIÓN

La literatura médica que ha estudiado la interacción entre la *función pulmonar- función pulmonar* en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es escasa, tanto de manera general como si se enfoca a la interacción entre hipotiroidismo y ventilación alveolar. A lo anterior se suma que el tamaño de las muestras poblacionales estudiadas es pequeño y los objetivos de los estudios son heterogéneos por lo cual no hay información concluyente sobre el tema.

## MARCO TEÓRICO

El control de la respiración es voluntario (corteza) e involuntario (metabólico, renal, neural y endocrinológico). En lo referente al eje tiroideo se propone que este grupo hormonal altera la tasa metabólica basal celular con un consecuente incremento indirecto en la respiración-oxidación mitocondrial y regula la transcripción de genes de proteínas miofibrilares y reguladoras de calcio <sup>1,2</sup>. En pacientes con hipotiroidismo se ha descrito una disminución de la sensibilidad de los quimiorreceptores ventilatorios con una respuesta ventilatoria disminuída frente a la hipoxia y la hipercapnia (“low respiratory drive”); por el contrario, se encuentra aumentada en el hipertiroidismo y normal en el eutiroides <sup>1</sup>.

En población general, dos estudios realizados en 1960 describieron hipoventilación alveolar e hipercapnia en hipotiroidismo mixedematoso en posible relación con depresión del centro respiratorio <sup>3,4</sup>. En 1975, un estudio en siete pacientes con hipotiroidismo no severo post-ablación no mostró hipercapnia asociada con disfunción del centro respiratorio; este mismo estudio describió disminución de la respuesta ventilatoria a situaciones de hipoxemia o hipercapnia en 17 pacientes con mixedema <sup>5</sup>. En un grupo de 13 pacientes italianos con hipotiroidismo severo, la suplencia con hormona tiroidea corrigió la disfunción diafragmática y la respuesta ventilatoria a la inhalación de CO<sub>2</sub> <sup>6</sup>. Un estudio con resultados similares, realizado en Estados Unidos, describió un grupo de 38 hipotiroideos que tenían disminución de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia e hipoxemia, de mayor magnitud cuando se asociaba a valores más altos de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y en quienes se logró reversión a la normalidad con suplencia de hormona tiroidea <sup>7</sup>.

Estudios también en población general con hipotiroidismo han encontrado disminución de la presión inspiratoria máxima (PIM), presión espiratoria máxima (PEM), ventilación voluntaria máxima, volumen de reserva inspiratorio, difusión de monóxido de carbono (DLCO), capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF<sub>1</sub>) y de las fibras musculares diafragmáticas e intercostales <sup>8-13</sup>. Un par de estudios describieron en UCI al hipotiroidismo como un condicionante de falla respiratoria hipercapnica recidivante y de ventilación mecánica invasiva prolongada <sup>14,15</sup>.

La mayor parte de esta información es derivada de estudios en pacientes con mixedema e hipotiroidismo clínicamente manifiesto. La información sobre la función respiratoria en hipotiroidismo subclínico y leve es escasa. De manera contraria a lo descrito, un estudio reciente mostró niveles más bajos de *end-tidal* CO<sub>2</sub>, indicativos de mayor ventilación alveolar, en personas con hipotiroidismo subclínico y no encontró relación de esta medición con las pruebas de función tiroidea <sup>16</sup>.

Los pacientes con EPOC tienen alteración de la relación ventilación-perfusión por disminución de la ventilación aunque hay una variación significativa, en términos generales la PaCO<sub>2</sub> es mayor a medida que la obstrucción es más severa y el VEF<sub>1</sub> es más bajo <sup>17</sup>. Esta condición de desventaja ventilatoria sugiere que los pacientes con EPOC pueden ser más vulnerables a las alteraciones ventilatorias descritas en casos de disfunción tiroidea. Sin embargo, hay muy pocos estudios que evalúen el impacto de los cambios de las hormonas tiroideas en personas con EPOC. Estos estudios son heterogéneos (especialmente los resultados) y se resumen en la tabla 1.

Referencia	Población	Diseño	Resultados 1	Resultados 2
Funda Coskun, Ercüment EGE, et al (18)	61 ptes con EPOC VS control 20 ptes	Descriptivo	T4 libre aumentada en EPOC. TSH y T3 libre igual	Correlación negativa VEF1 y T4 libre
Oguzhan Okutan, Zafer Kartaloglu, et al (19)	32 ptes con EPOC VS 15 controles	Descriptivo	Disminución de la PaO <sub>2</sub> , T4 libre, VC, FVC y VEF <sub>1</sub> en EPOC	PaCO <sub>2</sub> y T3 libre aumentada en EPOC
Pechatnikov LM (20)	Ptes con EPOC	Descriptivo	Elevación TSH 71%	T4 disminuida 13%
Ioanna Dimopoulou, Ioannis Ilias, George Mastorakos, et al (21)	46 ptes con EPOC	Descriptivo	Todos los pacientes tuvieron niveles de TSH, T3 total y T4 total normales	La relación T3 total/T4 total se correlacionó positivamente con la PaO <sub>2</sub>
Feza BACAKOGLU, Özen K.BASOGLU, et al (22)	65 ptes con Falla Respiratoria Aguda (78% por EPOC)	Descriptivo	52% alteración función: TSH, T4 libre, T3 libre	T3 y T4 libre baja se asoció a mortalidad y soporte VMNI
K. Uzum, H Atalay, A, Imal et al (23)	62 pacientes con EPOC exacerbado	Descriptivo	20 de 62 ptes con TSH por debajo de lo normal	De estos 20 pacientes 2 tuvieron la T3 libre elevada

## HIPÓTESIS

La presencia de hipotiroidismo se asocia con niveles mayores de PaCO<sub>2</sub> (menor ventilación alveolar) en pacientes con EPOC

## JUSTIFICACIÓN

Por todo lo anterior planteamos la hipótesis acerca de que se podría esperar un potencial aumento de los niveles de dióxido de carbono secundario a hipotiroidismo por alteraciones tanto en la función del centro respiratorio, como por disminución de la sensibilidad de quimiorreceptores y también por disminución de la efectividad en la contracción de la musculatura respiratoria. Lo anterior, sumado al efecto retenedor de dióxido de carbono

característico de la obstrucción al flujo de aire en la EPOC, presupone que esta población se encuentre en mayor riesgo de hipercapnia-hipoventilación por dichos mecanismos aditivos. Hemos seleccionado como variable principal a estudiar el nivel de presión arterial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ) al tener en cuenta que las crisis hipercapnicas en la EPOC condicionan alta morbilidad <sup>24 y 25</sup>, que la hipercapnia condiciona hipoxemia, que la hipercapnia se ha asociado a vasoconstricción renal y pulmonar, vasodilatación cerebral y cutánea y también a efectos paracrinos.

La anterior justificación “biológica” está además respaldada por el alto impacto epidemiológico y económico de la EPOC y el hipotiroidismo en Colombia y el mundo, haciendo especial énfasis en sus elevadas prevalencias que anticipan frecuente superposición de las dos <sup>26-30</sup>. Además cabe mencionar que sólo un 60% de los pacientes hipotiroideos cuentan con un adecuado control <sup>31</sup>.

Por último mencionaremos que en Bogotá, a 2640 metros sobre el nivel del mar, grados leves de hipoventilación pueden asociarse a hipoxemia significativa, por lo cual dicha coexistencia podría asociarse también con hipoxemia más temprana o más severa e hipertensión pulmonar precoz.

Los resultados de este estudio puede justificar la necesidad de incluir la evaluación rutinaria de la función tiroidea en los protocolos de atención de pacientes con EPOC.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar si existe asociación entre los valores de  $\text{PaCO}_2$  y los de TSH en un grupo de pacientes con EPOC.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir si hay diferencias en los niveles de  $\text{PaCO}_2$  según el estado funcional tiroideo y la severidad de la obstrucción según GOLD.
2. Describir la asociación entre los valores de  $\text{PaCO}_2$  con las variables TSH,  $\text{VEF}_1$ , índice de masa corporal, edad, sexo y presencia de SAHS.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño de investigación**

Estudio analítico de corte transversal

### **Población**

Pacientes con EPOC definida por una relación  $\text{VEF}_1/\text{CVF}$  posbroncodilatador  $<70\%$  y exposición a humo de cigarrillo ( $\geq 12$  paq/año) y/o humo de leña ( $\geq 10$  años) que asistan a toma de pruebas de función pulmonar (espirometría y gases arteriales el mismo día) a la Fundación Neumológica Colombiana entre abril y noviembre de 2013.

## **Criterios de inclusión**

- Adultos > 40 años
- Espirometría con obstrucción definida como  $VEF_1/CVF$  posbroncodilatador <70%
- Exposición a humo de cigarrillo ( $\geq 12$  paq/año) o humo de leña ( $\geq 10$  años)
- Participación voluntaria definida por la firma de un consentimiento informado

## **Criterios de exclusión**

- Antecedente de hipertiroidismo activo o en tratamiento, por diagnóstico médico previo, informado por el paciente o por antecedente de aplicación de yodo radioactivo o ingesta de propiltiuracilo, metimazol o propranolol.
- Embarazo referido por la paciente o prueba de embarazo positiva o por sospecha según fecha de la última menstruación
- Coriocarcinoma informado por el paciente o sospecha por sangrado genital anormal sin embarazo en los últimos 12 meses
- Uso de domperidona, metoclopramida, análogos de somatostatina, fenitoína y amiodarona
- Uso de glucocorticoides sistémicos en los últimos 10 días o uso diario por más de tres meses seguidos en el último año
- Adenoma hipofisiario u otro tumor del sistema nervioso central informado por el paciente, o sospecha por presencia de galactorrea, fenotipo de acromegalia o gigantismo, fenotipo de Cushing.
- Pacientes a quienes se les haya practicado resonancia cerebral en el último año y desconozcan la razón del examen
- Insuficiencia suprarrenal informada por el paciente
- Exacerbación de EPOC en últimos 30 días informada por el paciente o documentada en la historia.
- Hospitalización en últimos 10 días referida por el paciente
- Cambio de dosis de hormona tiroidea en últimos 35 días
- Antecedente de enfermedad neuromuscular, distrofia, miastenia gravis, esclerosis lateral amiotrófica o Guillain Barré, informado por el paciente o documentado en la historia
- Antecedente de fibrotórax o toracoplastia informado por el paciente o documentado en la historia
- Deformidades severas del tórax (proyección hacia delante de la cabeza y hombros por delante del trago e incremento notorio de la convexidad dorsal)
- Uso de benzodiacepinas o barbitúricos en últimos tres días
- Uso de diuréticos en los últimos 15 días

## **Muestra**

Se estimó el tamaño de muestra en 50 pacientes suficiente para demostrar correlación entre los niveles de PaCO<sub>2</sub> y los valores de hormona tiroidea planteando como hipótesis un coeficiente de correlación (rho) de 0.6, un poder del 90% y un error alfa de 1%.

Partiendo de una prevalencia de hipercapnia en EPOC estimada en la literatura cercana a un 32%<sup>32</sup>, para obtener un margen de error no mayor al 5% y un 95% de confianza en modelo de análisis multivariado se calculó un tamaño de muestra necesario de 183 pacientes.

Considerando, a priori, como relevante una diferencia de 5 mm de Hg entre la PaCO<sub>2</sub> del grupo de EPOC con hipotiroidismo y de EPOC sin hipotiroidismo, la muestra estimada sería 237 pacientes, lo cual sería objeto de una segunda fase de este estudio.

Para este informe parcial se presentarán los resultados de los primeros 100 pacientes incluidos.

## **Muestreo**

Se realizó un muestreo consecutivo simple a partir del registro de las agendas de citas del programa de atención integral de pacientes con EPOC y del laboratorio de función pulmonar de la Fundación Neumológica Colombiana para seleccionar los pacientes que asistirían a toma de espirometría y gases arteriales de control entre abril y noviembre de 2013. Se presenta este informe con los primeros 100 pacientes incluidos entre abril y agosto de 2013.

A partir de este registro se enumeraron los pacientes y se realizó una revisión de sus historias clínicas para verificar el diagnóstico de EPOC y criterios de exclusión, labor que fue realizada por el investigador principal una semana antes de la visita programada de cada paciente.

El día de la cita se realizaba una segunda verificación de los criterios de inclusión y de exclusión y si había presente alguno de los criterios de exclusión o el paciente no deseaba participar no fue tenido en cuenta. En estos casos se aplicó entonces el método de reemplazo tomando el siguiente paciente en la lista, y si este último no era posible incluirlo, se tomó el siguiente y así sucesivamente.

Posteriormente se diligenció el consentimiento informado, se procedió a tomar la muestra de sangre para evaluar la función tiroidea y se diligenció el cuestionario SACS (sleep apnea clinical score) para clasificar la probabilidad preclínica de SAHOS.

Se ingresaron los datos por doble digitación, una por parte de la coordinadora de investigación y otra por parte del investigador principal.

## **Mediciones y registro de información**

**Gases arteriales:** se realizó punción en la arteria radial y se utilizó un analizador de gases ABL800

**Espirometría:** se realizó pre y post broncodilatador según los criterios de la Asociación Americana de Tórax (ATS) y la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias (ERS) de 2005

**TSH:** inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) ARCHITECT® TSH de Abbott

**T4 libre:** inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) ARCHITECT® Free T4 de Abbott

## **Definiciones**

EPOC: relación  $VEF_1/CVF$  posbroncodilatador  $<70\%$  y exposición a humo de cigarrillo ( $\geq 12$  paq/año) y/o humo de leña ( $\geq 10$  años).

- Leve:  $VEF_1$  (L)  $>80\%$  del predicho
- Moderado:  $VEF_1$  (L)  $80-50\%$  del predicho
- Severo:  $VEF_1$  (L)  $50-30\%$  del predicho
- Muy severo:  $VEF_1$  (L)  $<30\%$  del predicho

Hipotiroidismo: niveles séricos de TSH mayores a 4,5 mUI/ml

SAHS confirmado: paciente con polisomnograma que lo confirma

SAHS de baja probabilidad: sleep apnea clinical score  $>48$

SAHS de alta probabilidad : sleep apnea clinical score  $>48$

## **Plan de análisis estadístico**

**Análisis descriptivo.** Para las variables continuas, se evaluó el supuesto de normalidad por la prueba de Kolmogorov Smirnov. Se informó el promedio y la desviación estándar para variables con distribución normal y en caso contrario la mediana y rango intercuartílico. Para las variables de naturaleza cualitativa se calcularon proporciones.

Se estableció la correlación entre la TSH y la  $PaCO_2$ . Para evaluar las diferencias de la  $PaCO_2$  entre los pacientes de EPOC con y sin hipotiroidismo se realizó una prueba t de muestras independientes o en su defecto una prueba no paramétrica U de Mann Whitney. Para evaluar diferencias entre los valores de  $PaCO_2$  en los pacientes con diferentes grados de severidad de la obstrucción de la EPOC se utilizaró la prueba de ANOVA.

**Análisis univariado:** Teniendo como variable dependiente el valor de la  $PaCO_2$  se realizó un análisis univariado con las siguientes variables de interés: TSH, edad, IMC, sexo y  $VEF_1$ .

**Análisis multivariado:** Se utilizó un modelo de regresión lineal múltiple, ingresando al modelo la variable de interés TSH y aquellas variables que muestren un valor de  $p < 0.10$  en el análisis univariado.



Los análisis se realizaron con nivel de confianza del 95%. Se utilizó el software estadístico SPSS 15.0.

\*Este informe cuenta con una muestra parcial (100) de los pacientes que es inferior a la presentada en el protocolo. Esto afectará la potencia estadística. Para el presente informe se describirá la población, se explorarán diferencias entre grupos con o sin hipotiroidismo y se evaluará la correlación entre la PaCO<sub>2</sub> con otras variables sin realizar análisis multivariado. La recolección de pacientes seguirá su curso hasta completar la muestra estimada de 183 pacientes.

## Variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	CATEGORÍA
Severidad de la obstrucción de los pacientes con EPOC	Ordinal	Según espirometría-VEF1	0. Leve. VEF1 (L) >80% predicho 1. Moderado. VEF 1 (L) 80-50% 2. Severo. VEF 1 (L) 50-30% 3. Muy severo. VEF 1 (L) <30% 4. Sin información
Sexo	Nominal	Según Cédula de Ciudadanía o historia clínica	0. Masculino 1. Femenino 4. Sin información
IMC	Razón	Valor absoluto de la razón: peso (Kg)/altura(m) <sup>2</sup>	
SAHS	Cualitativa	Según índice Apnea/Hipopnea en polisomnografía  Alta probabilidad de SAHS: puntaje SACS >48	0. Baja probabilidad por SACS 1. Alta probabilidad por SACS 2. Confirmado por polisomnograma 3. Sin información
PaCO <sub>2</sub>	Razón	Niveles en mm Hg	
TSH	Cuantitativa continua independiente	Niveles en mUI/mL mayor o menor a 4,5	1. Hipotiroideo 2. Eutiroideo 3. Hipertiroideo 4. Sin información
T4 libre	Razón independiente	Niveles en ng/dL menor o mayor a 1	Normal Baja
Edad	Razón	Según la fecha de	No aplica

		nacimiento	
--	--	------------	--

Los pacientes en tratamiento para hipotiroidismo fueron clasificados según su estado funcional de acuerdo con la TSH y la T4 libre.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Estudio de riesgo mínimo según lo contempla el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993. En todos los casos se diligenció el consentimiento informado. Se aseguró el manejo confidencial de la información y se definió que los resultados se entregarían a los pacientes. En caso de que los resultados de la función tiroidea fueran anormales se elaboró una comunicación dirigida al médico tratante para que tomara las medidas necesarias para la confirmación del diagnóstico y la intervención terapéutica apropiada. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Neumológica Colombiana.

## RESULTADOS

Se presenta un informe parcial con los primeros 100 pacientes incluidos en el estudio. Entre abril y agosto de 2013 asistieron a la Fundación Neumológica Colombiana a toma concomitante de gases arteriales y espirometría 212 pacientes con EPOC que fueron invitados a participar en el estudio. De estos, 104 se excluyeron por las siguientes razones: 59 pacientes tomaban medicamentos que se definieron podrían alterar los resultados, 11 no lograron maniobras aceptables durante la espirometría, 10 tenían sospecha clínica de cifosis o deformidades del tórax, 6 habían presentado exacerbaciones u hospitalizaciones recientes y 18 pacientes no aceptaron participar. Luego de una segunda revisión de las espirometrías se excluyeron 8 pacientes más cuyas relaciones VEF<sub>1</sub>/CVF eran de 70% por lo que para el presente informe se tuvieron en cuenta 100 pacientes.

Entre los 100 pacientes con EPOC se identificaron 19 casos de hipotiroidismo (19%). De estos, 15 fueron casos nuevos y 4 fueron pacientes con diagnóstico previo que venían en tratamiento con suplencia tiroidea sin alcanzar metas terapéuticas de TSH. La mediana (RIQ) de la TSH en el grupo definido como no hipotiroideo fue de 2,0  $\mu$ UI/mL (1,3 – 2,9) y en el grupo hipotiroideo de 6 UI/mL (5,3-8,1). El valor promedio de la T4 libre fue de 0,99 ng/dL +/- 0,12  $\mu$ UI/mL.

La distribución demográfica no mostró diferencias importantes entre las características del grupo de hipotiroideos y eutiroideos (tabla 1). La presencia de SAHS confirmado o por presunción clínica fue similar entre el grupo de eutiroideos e hipotiroideos (tabla1). La EPOC por humo de leña correspondió al 21% de los pacientes hipotiroideos y al 20% de los eutiroideos. La mayoría de los pacientes tenía obstrucción moderada (58%) (gráfico 1).

TABLA 1: CARÁCTERÍSTICAS GENERALES

		Grupo total	Sin hipotiroidismo	Con hipotiroidismo	P
--	--	-------------	--------------------	--------------------	---

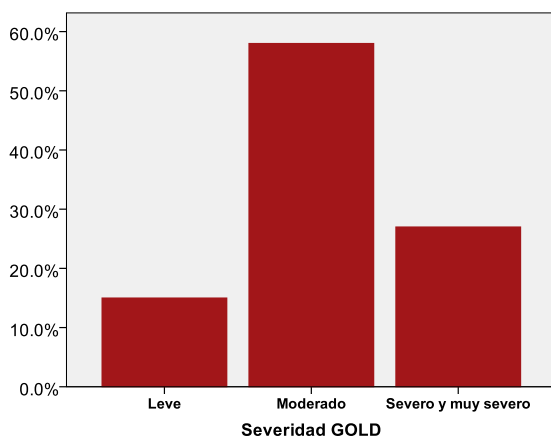
		n= 100	(n=81)	(n=19)	
Sexo	Hombres	69 (69%)	54 (66,7%)	15 (78,9%)	0,411
	Mujeres	31 (31%)	27 (33,3%)	4 (21,1%)	
GOLD	1 (obstrucción leve)	15 (15%)	13 (16,0%)	2 (10,5%)	0,589
	2 (obstrucción moderada)	58 (58%)	45 (55,6%)	13 (68,4%)	
	3-4 (obstrucción severa y muy severa)	27 (27%)	23 (28,4%)	4 (21,1%)	
SAHS	Baja probabilidad (SACS <48)*	77 (77%)	64 (79,0%)	13 (68,4%)	0,611
	Alta probabilidad (SACS >48)*	8 (8%)	6 (7,4%)	2 (10,5%)	
	Confirmado (PSG)	15 (15%)	11 (13,6%)	4 (21,1%)	
Edad (años)		72,5 ± 8,6	72,4 ± 8,8	72,8 ± 7,8	0,856
Peso (kg)		66,3 ± 12,4	65,6 ± 12,2	69,3 ± 12,9	0,243
Talla (cm)		161,8 ± 8,3	161,6 ± 8,4	162,5 ± 7,9	0,692
IMC (Kg/mts <sup>2</sup> )		25,3 ± 4,3	25,1 ± 4,3	26,2 ± 4,3	0,320
Disnea Medical Research Council **		2,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	0,905

IMC: índice de masa corporal

\*Probabilidad preclínica de SAHS según escala de SACS > 48

\*\*Disnea: escala del Medical Research Council expresada como mediana y RIQ.

GRÁFICA 1: DISTRIBUCIÓN SEGÚN SEVERIDAD DE LA OBSTRUCCIÓN AL FLUJO DE AIRE POR CRITERIOS GOLD



Las variables de la espirometría y de los gases arteriales fueron similares en los grupos con o sin hipotirodismo (Tabla2). La PaCO<sub>2</sub> aumentó de acuerdo con la severidad de la obstrucción al flujo de aire sin diferencias entre los grupos.

Correlación de la PaCO<sub>2</sub> con las variables de interés: las únicas variables que se asociaron significativamente con la PaCO<sub>2</sub> fueron la CVF y el VEF<sub>1</sub>. La asociación fue inversa o negativa: a menor CVF y VEF<sub>1</sub> mayor PaCO<sub>2</sub>. A su vez, las variables CVF y VEF<sub>1</sub>

tuvieron una alta correlación entre ellas ( $r=0.724$ ,  $p<0.001$ ). La edad, las variables antropométricas y la TSH no se correlacionaron con la PaCO<sub>2</sub> (tabla 4). No hubo diferencias de la PaCO<sub>2</sub> entre hombres y mujeres (34.9mmHG +/- 4.4 Vs 35.1mmHG +/- 3.9,  $p=0.87$ )

**TABLA 2: VALORES DE LA ESPIROMETRÍA Y GASES ARTERIALES**

ESPIROMETRÍA	Grupo total n= 100	Sin hipotiroidismo (n=81)	Con hipotiroidismo (n=19)	P
CVF (L)	2,96 ± ,90	2,95 ± ,87	3,00 ± 1,06	0,819
CVF (%)	89,9 ± 19,1	90,4 ± 18,8	87,5 ± 20,7	0,554
VEF <sub>1</sub> , (L)	1,48 ± ,60	1,47 ± ,60	1,54 ± ,58	0,629
VEF <sub>1</sub> , (%)	58,5 ± 19,3	58,5 ± 20,1	58,6 ± 15,9	0,978
VEF <sub>1</sub> /CVF (%)	49,9 ± 11,9	49,5 ± 12,2	52,0 ± 10,3	0,401
<b>GASES ARTERIALES</b>				
pH (unidades)	7,43 ± ,03	7,43 ± ,03	7,43 ± ,03	0,641
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	53,7 ± 7,9	54,1 ± 7,7	52,3 ± 8,9	0,376
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	35,0 ± 4,3	35,3 ± 4,4	33,5 ± 3,0	0,089
SaO <sub>2</sub> (%)	86,6 ± 5,4	86,9 ± 5,0	85,5 ± 6,8	0,311
HCO <sub>3</sub> (meq/L)	23,1 ± 2,5	23,3 ± 2,6	22,2 ± 2,0	0,097
P(A-a)O <sub>2</sub> (mmHg)	11,4 ± 6,6	10,8 ± 6,5	13,9 ± 6,6	0,069

CVF: capacidad vital forzada; VEF<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de dióxido de carbono; SaO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno de la hemoglobina; HCO<sub>3</sub>: bicarbonato; P(A-a)O<sub>2</sub>: diferencia alveolo-arterial de oxígeno.

**TABLA 3: VALORES DE PaCO<sub>2</sub> (mmHg) SEGÚN SEVERIDAD DE LA OBSTRUCCIÓN Y ESTADO TIROIDEO**

		Grupo total n= 100	Sin hipotiroidismo (n=81)	Con hipotiroidismo Si (n=19)	P
<b>GOLD</b>	<b>1</b>	32,0 ± 3,7	32,6 ± 3,6	28,5 ± 2,4	0,154
	<b>2</b>	34,3 ± 3,1	34,4 ± 3,2	34,0 ± 2,9	0,721
	<b>3-4</b>	38,0 ± 4,9	38,7 ± 5,0	34,2 ± 1,5	0,088

El análisis univariado mostró una correlación negativa significativa entre la severidad de la obstrucción (GOLD) y la PaCO<sub>2</sub> sin diferencias para cada nivel de severidad, entre los grupos con y sin hipotiroidismo. (Tablas 3 y 4)

**TABLA 4: CORRELACIÓN ENTRE LA PaCO<sub>2</sub> Y VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y ESPIROMÉTRICAS**

Variable	r	P
----------	---	---

Edad	0,11	,264
Peso	-0,06	,528
Talla	-0,10	,308
IMC	0,00	,962
CVF, %	-0,50	<b>&lt;0,001</b>
VEF <sub>1</sub> , %	-0,44	<b>&lt;0,001</b>
VEF <sub>1</sub> /CVF	-0,20	,051
TSH	0,01	,894

IMC: índice de masa corporal; CVF: capacidad vital forzada; VEF<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en un segundo

## DISCUSIÓN

En este análisis parcial de 100 pacientes, no encontramos una asociación entre la PaCO<sub>2</sub>, como marcador de la ventilación alveolar, y la función tiroidea evaluada por el nivel de TSH en pacientes con EPOC estable. La PaCO<sub>2</sub>, como está descrito, se relacionó con el grado de obstrucción definido por el VEF<sub>1</sub>.

Se destaca que se encontró una ocurrencia alta (19%) de hipotiroidismo en esta población de pacientes con EPOC <sup>29</sup>, siendo llamativo que de estos, 4/19 venían en tratamiento con suplencia tiroidea lo que podría sugerir una alta frecuencia de seguimiento inadecuado acorde a lo reportado en otras series <sup>28</sup>. A diferencia de lo descrito en la literatura, la frecuencia de hipotiroidismo fue mayor en hombres (21,8%) que en mujeres (12,9%) con EPOC <sup>28,29</sup>.

La mediana de 6  $\mu$ UI/ml en el grupo definido como hipotiroidismo es anormalmente elevada inclusive a la luz del concepto de algunos investigadores que proponen ajustar los puntos de corte de la TSH según la edad <sup>33,34</sup>. Los valores promedio de T4 libre siempre estuvieron cercanos al límite inferior de lo normal y en la mayoría de los casos complementaron el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico o hipotiroidismo no tan severo. En todo caso el análisis de asociación entre la TSH como variable continua y la PaCO<sub>2</sub> no mostró correlación. Las desviaciones estándar calculadas para la PaCO<sub>2</sub> fueron similares a las descritas en la literatura <sup>35</sup> a pesar de que se considera una variable con alto riesgo de fluctuación durante el momento de la toma de la muestra, así que no consideramos que esto haya alterado la correlación con la TSH.

El principal hallazgo de este análisis parcial es que, contrario a lo esperado y a lo descrito en pacientes con mixedema e hipotiroidismo clínico o severo, en estos enfermos con EPOC, catalogables como hipotiroidismo subclínico o leve, la PaCO<sub>2</sub> no tuvo diferencias significativas en relación con los pacientes con función tiroidea (TSH) normal. Por el contrario, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, el promedio de PaCO<sub>2</sub> fue menor en pacientes con hipotiroidismo para todos los grupos de severidad de la obstrucción. Esto se ha descrito en una población de pacientes con sospecha de hipotiroidismo en quienes se midió el *end-tidal* CO<sub>2</sub> <sup>16</sup>. Aquellos en quienes se comprobó hipotiroidismo tuvieron valores más bajos del *end-tidal* CO<sub>2</sub>, indicativos de mayor

ventilación alveolar, frente a aquellos con función tiroidea normal. Los autores postularon que el hipotiroidismo leve puede estimular la producción de la TRH (thyrotropin-releasing hormone) y ésta estimular los centros respiratorios aumentando la ventilación.

Tal vez la falta de correlación entre la TSH y la PaCO<sub>2</sub> se deba a que la mayoría de nuestros pacientes presentaban hipotiroidismo subclínico mientras que los estudios previos que habían sugerido esta asociación fueron desarrollados en pacientes con mixedema o con valores más elevados de TSH<sup>3-7</sup>. Esta característica también pudo estar determinada por la exclusión estricta en nuestro estudio de medicamentos y patologías que alteraran el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, así como también de otras patologías asociadas a hipoventilación. Estos criterios de exclusión no están claramente descritos en los estudios previos. Otra diferencia con los estudios de pacientes con hipotiroidismo más severo<sup>3-7</sup> es que nosotros contamos con análisis de TSH de tercera generación (estudios entre 1960 y 1993), por lo tanto contamos con mayor precisión y a la vez menor probabilidad de valores extremadamente anormales. Tampoco encontramos correlación entre la PaCO<sub>2</sub> y edad, peso, talla o IMC, como potenciales variables que hayan interferido la relación TSH-PaCO<sub>2</sub><sup>36</sup>. El SAHS, que también se ha relacionado con hipoventilación, estuvo presente en ambos grupos sin diferencias estadísticamente significativas.

Al contrario de nuestra hipótesis parece haber una tendencia a que los pacientes con hipotiroidismo tengan valores inferiores de PaCO<sub>2</sub>, inclusive dentro de los mismos subgrupos de severidad de la EPOC. También la P(A-a)O<sub>2</sub> es mayor. A la luz de los estudios previos y el actual, la plausibilidad biológica de este hallazgo no resulta clara. Se podría suponer algún grado de enfisema en contexto de la EPOC que pudiera favorecer algún grado de hiperventilación en este grupo de pacientes<sup>37</sup>, sin embargo esto afectaría por igual al grupo de no hipotiroideos. Tampoco se presentaron diferencias en las proporciones de EPOC por leña y tabaquismo entre los grupos que pudieran sugerir posibles grados distintos de enfisema. No contemplamos ni se ha contemplado en la literatura la toma de TACAR o DLCO en este contexto. Las causas psicógenas de hiperventilación no tienen por qué haber afectado en forma distinta la población en estudio. Por último al igual que ya previamente se había descrito<sup>32</sup>, la severidad de la EPOC fue la única variable que mostró correlación con los valores de PaCO<sub>2</sub>.

## CONCLUSIONES

- La hipótesis planteada no se corroboró: no hay correlación entre los valores de TSH y PaCO<sub>2</sub>
- No hay diferencias de la PaCO<sub>2</sub> entre los pacientes con y sin hipotiroidismo
- El hipotiroidismo subclínico o hipotiroidismo no severo no condiciona hipoventilación alveolar
- La severidad de la EPOC definida a través del VEF<sub>1</sub> y la CVF fue la única variable que demostró correlación estadísticamente significativa con la PaCO<sub>2</sub>: correlación negativa
- La frecuencia de hipotiroidismo en pacientes con EPOC es alta y llamativamente mayor en hombres que en mujeres
- En la población con EPOC e hipotiroidismo en tratamiento existe una alta proporción de inadecuado control terapéutico al igual que en la población hipotiroidea en general.

- Completar el tamaño de muestra de 183 pacientes permitirá aumentar la potencia estadística del estudio ratificando o modificando los hallazgos descritos.

## REFERENCIAS

1. Tarja Saaresranta and Olli Polo. Hormones and Breathing. *Chest* 2002; 122; 2165-2182
2. F Laghi, N Adiguzel and M.J.Tobin. endocrinological derangements in COPD. *Eur Respir J* 2009; 34:975-996
3. Wilson WR et al. The pulmonary abnormalities in myxedema. *J Clin Invest* 1960; 39:42
4. Nordqvist P et al. Myxedema coma and carbon dioxide-retention. *Acta Med Scand* 1960; 166:189
5. Zwillich CW, Pierson DJ, Hofeldt FD, et al. Ventilatory control in myxedema and hypothyroidism. *New England J Med* 1975; 292:662
6. Duranti R et al. Control of breathing in patients with severe hypothyroidism. *Am J Med Am J Med* 1993 Jul;95(1):29-37.
7. Ladenson PW et al. Prediction and reversal of blunted ventilatory responsiveness in patients with hypothyroidism. *A J Med* 1988 May;84(5):877-83.
8. Neil S Cheimak. The control of breathing in COPD. *Chest* 1980; 77: 291-93
9. Ashtyani H, Hochstein, M, Bhatia, G, Zawislak, W. Respiratory muscle force in patients with hypothyroidism (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:A191
10. Siafakas NM, Salesitou V, Filaditaki V, et al. Respiratory muscle strength in hypothyroidism. *Chest* 1992; 102: 189
11. Gulfidan Cakmak, et al. Pulmonary functions in patients with subclinical hypothyroidism. *J Pak Med Assoc* 2011; 61: 951
12. Johnson MA, Olmo JL, Mastiglia FL. Changes in histochemical profile of rat respiratory muscles in hypo and hyperthyroidism. *Q J Exp Physiol* 1983; 68:1
13. Martinez F et al. Hypothyroidism. A reversible cause of diaphragmatic dysfunction. *Chest* 1989;96;1059-1063
14. Pandya K, Lal C, Scheinhom D, et al. Hypothyroidism and ventilator dependency. *Arch Intern Med* 1989; 149:2115
15. Kuboi S et al. A case of primary hypothyroidism with repeated episodes of respiratory failure. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 1991; (1): 58-62
16. Ansarin K et al. End-tidal CO<sub>2</sub> levels lower in subclinical and overt hypothyroidism than healthy controls. *Int Journal of General medicine*.2011;4 29-33.
17. Pierson DJ. Pathophysiology and clinical effects of Chronic hypoxia. *Respiratory care*. 2000, 45 (1) 39-21
18. Funda Coskun, Ercüment EGE, et al. Evaluation of thyroid hormone levels and somatomedin-C (IGF-1) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and relation with the severity of the disease. *Tüberkuloz ve Toraks Dergisi* 2009; 57(4): 369-375
19. Oguzhan Okutan, Zafer Kartaloglu, et al. Pulmonary Function Tests and Thyroid Hormone Concentrations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Princ Pract* 2004; 13: 126-128
20. Pechatnikov LM. Significance of hypophyseothyroid disorders in chronic obstructive bronchitis. *Klin Med (Mosk)* 1989; 67: 40-43
21. Ioanna Dimopoulou, Ioannis Ilias, George Mastorakos, et al. Effects of Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Thyroid Function. *Metabolism*, Vol 50, No 12, 2001:1397-1401

22. Feza BACAKOGLU, Özen K.BASOGLU, et al. Can impairments of thyroid function test affect prognosis in patients with respiratory failure? *Tüberkuloz ve Toraks Dergisi* 2007; 55(4):329-335
23. Kursat Uzun, Huseyin Atalay, Ali Inal. Thyroid. *Eur Gen Med* 2007; 4(2): 80-82
24. Seneff MG et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995;274:1852–1857
25. Chu CM et al. Readmission rates and life-threatening events in COPD survivors treated with noninvasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax* 2004;59:1020–5
26. EPOC. Nota descriptiva N°315. Febrero de 2011. OMS
27. Caballero A., Torres-Duque C., Jaramillo C., Bolívar F., Sanabria F., Osorio P., Orduz C., Guevara D. and Maldonado D. PREPOCOL study. *CHEST* 2008; 133:343–349
28. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). AU Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE SO *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489-99.
29. Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en la población postmenopausica. Germán Barón Castañeda. *Revista Colombiana de Menopausia.* Vol 7, N2, 2001.
30. Pérez et al. Costos de la atención médica del cáncer de pulmón, la EPOC y el IAM atribuibles al consumo de tabaco en Colombia. *Rev Colomb Cancerol* 2007;11(4):241-249
31. Canaris et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526.
32. Begin P and Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and Chronic Hypercapnia in in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* May 1, 1991, vol. 143, 905-12
33. Bremner Alexandra P., Peter Feddema, Peter J. Leedman, Suzanne J. Brown, John P. Beilby, Ee Mun Lim, Scott G. Wilson, Peter C. O’Leary, and John P. Walsh. Age-Related Changes in Thyroid Function: A Longitudinal Study of a Community-Based Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, May 2012, 97(5):1554–1562.
34. Surks Martin I. and Joseph G. Hollowell. Age-Specific Distribution of Serum Thyrotropin and Antithyroid Antibodies in the U.S. Population: Implications for the Prevalence of Subclinical Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92(12):4575–4582.
35. Maldonado D, González M, Barrero M, Casas A y Torres C. Publicado en <http://www.neumologica.org/noticias/resumen.htm>
36. Olson Amy L. and Zwillich Clifford. The obesity hypoventilation syndrome. *The American Journal of Medicine.* Vol 118, issue 9, sept 2005, 948-56.
37. Bland William H.Jr. Hyperventilation. *Healthwise.* September 03 2010. Publicado en <http://www.webmd.com/a-to-z-guides/hyperventilation-credits>